

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

N°

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BRUSTIER, Alain, Lucien, René

né le 21 Juillet 1942, au Puy (Haute-Loire)
ancien Externe des Hôpitaux de Paris

▲▲▲▲▲▲▲▲

Présentée et soutenue publiquement le

1970.

PRONOSTIC ACTUEL

DU

DIABETE INFANTILE

Président : Monsieur le Professeur BRICAIRE.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550208_0022

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

T H È S E

N°

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BRUSTIER, Alain, Lucien, René

né le 21 Juillet 1942, au Puy (Haute-Loire)
ancien Externe des Hôpitaux de Paris

▲▲▲▲▲▲▲▲

Présentée et soutenue publiquement le

1970.

PRONOSTIC ACTUEL

DU

DIABETE INFANTILE

Président : Monsieur le Professeur BRICAIRE.



..... A Monsieur le Professeur BRICAIRE

QUI M'A FAIT LE GRAND HONNEUR DE BIEN
VOULOIR PRÉSIDER MA THÈSE.

I. Introduction .

Le diabète sucré, malgré toutes les acquisitions réalisées sur le plan de sa thérapeutique et aussi de sa physiopathogénie, continue à être considéré comme une affection grave, parce qu'incurable. Il s'agit donc de trouver pour le sujet qui en est atteint, un plan de vie à la fois diététique et thérapeutique, aussi proche que possible de celui d'un sujet normal.

Les problèmes ainsi posés sont parfois difficiles à résoudre. Mais lorsqu'il s'agit d'un sujet jeune, enfant, adolescent, les obstacles à la réalisation d'un schéma thérapeutique satisfaisant s'accroissent encore, du fait de tendances contradictoires qu'il s'agit pourtant de concilier. En réduisant l'apport calorique, hydrocarboné surtout, on s'approche d'un équilibre métabolique satisfaisant exigeant des doses réduites d'insuline; mais le petit malade en pleine croissance ne saurait se satisfaire d'une ration alimentaire réduite, qui nuirait certainement à son développement normal. Si au contraire on satisfait à ses besoins calorifiques, on aggrave le déséquilibre diabétique, on augmente les besoins

en insuline, avec tous les risques qui s'y rattachent. Au cours des années, depuis l'avènement de l'insulinothérapie, toutes les tendances ont été successivement adoptées, allant du régime restrictif isolé, sans parfois même que l'insuline devienne nécessaire; mais le pédiatre ne peut manquer de s'insurger devant une méthode qui provoque un retard pondéral et statural considérable et dangereux; - au régime libre, l'enfant étant laissé à une alimentation absolument normale, l'équilibre glycémique étant assuré par des doses d'insuline fixées pratiquement à la demande. Mais on connaît les inconvénients et même les dangers d'une insulinothérapie massive. Attitude aberrante pour certains, puisque comportant des risques accrus de complications.

Entre ces deux attitudes extrêmes, il y avait place pour des positions plus rationnelles, plus mesurées. Par ailleurs, les conceptions ont beaucoup évolué en diabétologie ces dernières années, à l'insuline sont venus s'ajouter les hypoglycémiants par voie orale, considérés d'ailleurs par beaucoup comme contre-indiqués chez l'enfant. Toujours est-il que depuis une vingtaine d'années, le traitement du diabète infantile et juvénile a été l'objet de maintes recherches expérimentales et cliniques, bénéficiant aujourd'hui d'un recul suffisant pour ~~être~~ permettre l'appréciation.

Le diabète infantile est une affection grave, mais elle n'entraîne plus comme autrefois une mort rapide. Le fait même que le traitement assure la survie, explique que le nombre des petits diabétiques aille en augmentant. Actuellement, on

estime qu'un enfant de moins de 15 ans sur 2.500 environ est diabétique, et qu'un diabétique sur cinq est âgé de moins de 15 ans, ce qui donne, pour la France, environ 3.000 à 4.000 enfants diabétiques. Le problème est donc important à la fois par la sévérité de cette affection chronique, définitive, par le nombre des enfants atteints, par les contradictions qui ne manquent pas d'apparaître lors de l'établissement du traitement. Il l'est également par les nouvelles conceptions qui ne manquent pas d'imprimer une orientation modifiée aux mesures à prendre.

Faut-il rappeler que naguère on distinguait entre diabète gras concernant des adultes d'une cinquantaine d'années, souvent obèses, qui bénéficiaient du régime restrictif mis au point par BOUCHARDAT en 1875 avec disparition de la glycosurie, et diabète maigre, trouvé chez tous les sujets jeunes, rebelle au traitement diététique, et évoluant inéluctablement en quelques mois ou quelques années vers la mort.

C'est alors, en 1889, que MINKOWSKI réussissait à reproduire expérimentalement un diabète maigre chez le chien pancréatectomisé. On comprend alors que tous les efforts furent centrés vers l'isolement de la substance pancréatique responsable; ce devaient que ~~deux~~ réussir BANTING et BEST en 1921 : la première injection d'insuline faite en 1922 sauva un jeune diabétique en acidocétose. Tout semblait résolu, le diabète étant considéré comme une maladie pancréatique avec insuffisance de sécrétion d'insuline ; le traitement du diabète devait donc consister à établir un équilibre entre la ration alimentaire ingérée

et la dose d'insuline nécessaire à son utilisation correcte, sans que la glycosurie s'élève en dehors des limites tolérables, sans que des à-coups glycémiques exposent le malade aux accidents aigus.

Ce principe, nous l'avons dit, devait connaître des interprétations fort diverses, avec de dangereux extrêmes. On est aujourd'hui revenu à des conceptions beaucoup plus sages, et en dehors des mesures strictement thérapeutiques, l'attention s'est portée sur la notion d'hérédité, de risque diabétique, sur la valeur d'un dépistage systématique, de la mise en évidence d'un état de prédiabète; on a également établi l'existence de diabètes infracliniques, de diabètes latents, étapes risquant d'aboutir au diabète patent.

Ces conceptions n'ont pas manqué de retentir bénéfiquement sur l'attitude thérapeutique et par voie de conséquences sur les résultats du traitement, avec amélioration du pronostic du diabète infantile. C'est pourquoi, voulant centrer notre travail sur ce dernier point, il ne nous faut pas moins prendre en considération les éléments suivants, dont le pronostic dépend dans une large mesure:

- le nouveau-né de mère diabétique, et la notion de diabète familial;
- la conception de prédiabète, et les résultats d'un dépistage systématique, permettant de mieux estimer le risque diabétique;
- les bases du traitement du diabète infantile;
- ces éléments enrichissant l'estimation du pronostic actuel du diabète infantile, pronostic amélioré par les données précédentes.

II. Le nouveau-né de mère diabétique, et le diabète familial .

La place croissante occupée par la génétique en pédiatrie se retrouve à juste titre dans le diabète infantile. Tous les diabètes observés ne surviennent pas obligatoirement chez des sujets ayant des antécédents familiaux pour cette maladie, mais certaines statistiques vont jusqu'à citer la proportion de 50 pour 100 pour fixer la fréquence du diabète familial.

La grossesse d'une femme diabétique soulève des problèmes pédiatriques certains. La détresse respiratoire néonatale, le syndrome de la membrane hyaline, paraissent plus fréquents qu'en dehors du diabète maternel. D'où nécessité d'une réanimation entreprise dès la naissance, désobstruction, oxygénation, voire intubation trachéale, aspiration, respiration assistée. La saignée peut trouver des indications. Au cours des 48 premières heures, DEUIL, LESTRADET et leurs collaborateurs prescrivent une dose initiale et unique de 20 cm³ de sérum bicarbonaté, une dose de 40 cm³ par kg et par 24 heures de sérum glucosé à 10%; enfin un gramme de gluconate de calcium par 24 heures. Par la suite, aucune mesure particuli

ère n'a parue utile à ces auteurs, qui soulignent d'ailleurs l'excellence de leur bilan, qu'ils attribuent à une attitude évitant les risques mortels néonataux provenant de l'ascendance diabétique.

DAUNAY cite une statistique moins favorable, avec sur 30 enfants de mères diabétiques, cinq décès à la période périnatale.

On s'est donc surtout préoccupé du sort de l'enfant de mère diabétique pendant la période néonatale; les accidents observés ne sont qu'indirectement liés à la nature même de la maladie maternelle, le métabolisme glucidique ne paraissant nullement perturbé. Ce n'est que chez des enfants et des adolescents que des enquêtes épidémiologiques ont permis de déceler dans certains cas une authentique hérédité familiale. Nul ne conteste en effet l'importance des facteurs génétiques dans le diabète, mais le mécanisme de la transmission de la tare reste discuté. On peut cependant prendre en considération les faits rapportés.

Dans le British Medical Journal, en 1965, ont été publiés les résultats d'une enquête portant sur 1.307 diabétiques avérés, le diagnostic étant fondé sur une glycémie supérieure à 180 mg/100 ml deux heures après le repas de midi; les cas de diabète asymptomatique n'ont été retenus que lorsque l'épreuve d'hyperglycémie provoquée donnait une réponse de type diabétique, la glycémie à jeun dépassant 130 mg/100 ml. Quant aux témoins, au nombre de 859, ils avaient été tirés

au sort parmi une population sans cas de diabète reconnu, et chez lesquels la recherche d'une glycosurie s'était avérée négative. Dans les deux groupes, l'enquête a porté sur l'existence d'antécédents diabétiques connus chez les parents, les frères et soeurs ou chez les descendants, vivants ou morts. Les résultats des deux groupes ont été comparés par tranches d'âge avec les chiffres habituellement admis sur l'incidence du diabète en fonction de ces âges. Et voici ce qui a été constaté:

un diabétique de moins de 30 ans a entre 12 et 24 fois plus de chances d'avoir un frère ou une soeur diabétique que n'en a un sujet de même âge non diabétique. Après 70 ans par contre, les chances d'avoir un frère ou une soeur diabétique, vivant ou non, ne sont qu'une fois et demie plus grandes chez les diabétiques que chez les non diabétiques. Les auteurs de la statistique en concluent que les facteurs génétiques ne jouent un rôle majeur que dans le diabète juvénile. Pour le diabète de l'âge adulte, d'autres facteurs, obésité, multiparité, interviennent de façon dominante.

Une étude de TATON, POLETTA et collaborateurs a également tenté de vérifier la théorie de la transmission héréditaire du diabète, théorie qui implique qu'un sujet dont les parents sont tous deux diabétiques, ou qui a un jumeau univitelin diabétique, a de fortes chances de devenir diabétique lui-même un jour. TATON a abordé la question en comparant la tolérance glucidique de sujets ayant une ascendance diabétique, avec celle de sujets sans antécédents familiaux de diabète. L'étude

porte sur 245 volontaires non diabétiques, c'est-à-dire ayant une glycémie à jeun normale, et des épreuves d'hyperglycémie non perturbées. Ces sujets se sont répartis comme suit:

groupe A: 83 sujets dont les parents étaient tous deux diabétiques, ou ayant un jumeau diabétique;

groupe B: 51 sujets dont l'hérédité diabétique était moins nette: 14 seulement avaient un parent diabétique et au moins un diabétique dans la famille du parent non diabétique; 23 avaient un seul parent diabétique, et 14 avaient des diabétiques dans les familles de leurs deux parents eux-mêmes non diabétiques;

groupe C: 111 sujets sans aucun antécédent familial de diabète. Tous ces sujets ont été soumis à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os, à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée sous cortisone, selon la méthode de FAJANS et CONN, à l'épreuve d'hyperglycémie par voie veineuse, afin d'apprécier la sensibilité de ces différents tests dans la détection du diabète.

Les taux moyens de la glycémie après 30, 60, 90, 120 et 180 minutes ont été significativement plus élevés dans le groupe A que dans les groupes B et C. Le groupe B a donné des taux plus élevés que le groupe C, mais seulement à 60, 90 et 120 minutes après le début de l'épreuve. C'est le test de tolérance glucidique par voie orale qui a paru le plus sensible dans la fréquence de la détection de réponses anormales chez ces sujets génétiquement prédisposés mais apparemment non diabétiques. La méthode d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse

n'a pas fait apparaître de différence de réponse entre les groupe A et B; par contre la différence a été significative entre les groupes A et B et le groupe C. Les résultats de cette étude permettent de penser que la pénétrance réelle du gène diabétique est plus forte que les enquêtes de morbidité actuelles ne le font paraître.

C'est également pour déceler un syndrome biologique pouvant évoquer un état de prédisposition au diabète chez les sujets à ascendance diabétique, que VEIKKO KALLIO a entrepris une enquête en recourant à l'épreuve de charge lipidique. Depuis quelques années, on a accumulé des arguments en faveur de l'existence de troubles métaboliques au stade dit prédiabétique. Déjà l'existence d'une glycémie anormale après une charge en glucose fournit un repère utile, mais le métabolisme lipidique a été beaucoup moins exploré bien qu'il puisse fournir de précieuses indications. En effet, on peut supposer qu'une insulinosécrétion déficiente peut cependant réussir à équilibrer la glycémie, mais non à prévenir une altération des parois vasculaires. Il semble en effet qu'un des rôles essentiels de l'insuline soit un effet protecteur vis-à-vis des parois artérielles. L'insuline joue aussi un rôle important dans le métabolisme lipidique, et son absence entraîne une hyperlipémie et une hypercholestérolémie. Certains sujets prédisposés au diabète ont un cholestérol, des triglycérides et des acides gras non estérifiés élevés. KALLIO a donc eu recours à une épreuve de charge en graisses,

sous la forme de l'ingestion de 200 ml de crème, qui contient de 30 à 32% de graisses, à jeun, en contrôlant les divers lipides avant, puis deux, quatre, six, huit et dix heures après cette ingestion. Les mesures biochimiques ont comporté la mesure de la densité optique du sérum à 620 mμ, le dosage des lipides totaux, des acides gras non estérifiés, des triglycérides, du cholestérol et des phospholipides. Cette exploration a été pratiquée chez 82 sujets de sexe masculin:

22 étaient issus de parents diabétiques,

22 étaient réputés normaux

13 étaient atteints d'un diabète léger et récent

25 étaient atteints de coronarite.

Les résultats ont montré que les sujets issus de parents diabétiques avaient tous des lipides plus élevés, mais sans que la différence avec les sujets normaux soit statistiquement significative. Par contre la différence était nette pour les deux autres groupes, et pour les différents éléments lipidiques.

L'épreuve de charge lipidique a donné, à la quatrième heure des taux plus élevés chez les descendants de diabétiques que chez les sujets normaux. A la sixième heure, les taux de phosphore lipidique et d'acides gras non estérifiés étaient significativement plus élevés en cas d'antécédents familiaux de diabète, il en a été de même pour le lipémie totale, et cela encore à la dixième heures Ces altérations de la réponse au test ont été comparables à celles qu'on observe chez les diabétiques et chez les coronariens. Fait curieux, les modifications

du métabolisme glucidique étaient discrètes chez les 22 sujets d'ascendance diabétique: dans deux cas seulement le test glucose-cortisone était normal, dans trois autres cas la réponse était limite, dans six cas enfin alors que les glycémies demeuraient dans les limites de la normale, il y a eu une glycosurie durant les tests glucidiques.

L'examen des vaisseaux conjonctivaux a révélé quelques altérations chez ces sujets à ascendance diabétique: rapport artérioveineux élevé, anomalies des capillaires, aux trajets tortueux, agrégats intra-vasculaires, petits anévrysmes. Tous les descendants de diabétiques qui présentaient une obésité ont eu des valeurs lipidiques supérieures aux autres. Le test du repas lipidique paraît donc réellement intéressant chez les descendants de diabétiques, en différenciant mieux que le simple contrôle lipidique à jeun ces sujets des individus normaux. Dans la pratique, déjà la mesure de la densité optique quatre heures après l'ingestion peut suffire pour un premier dépistage rapide, encore que grossier. Les dosages des lipides totaux et des triglycérides, s'ils peuvent être pratiqués, suffisent à établir l'existence d'une anomalie lipidique.

Ces quelques données prises entre beaucoup d'autres confirment l'intervention de facteurs génétiques dans l'apparition des conditions propres à favoriser l'éclosion d'un diabète juvénile. La notion de prédiabète et de risque diabétique complétera le tableau du terrain sur lequel va éclore le diabète du jeune.

III. La notion de prédiabète

La notion toute théorique de prédiabète s'assortit d'un geste de haute portée pratique: le dépistage, et l'estimation du risque diabétique, calculé à la fois sur la génétique et sur le comportement actuel du métabolisme hydrocarboné

Il semble bien établi actuellement que des facteurs génétiques sont en cause dans la propagation et le développement de la maladie diabétique, même si l'accord n'est pas total sur le mode précis de cette transmission génétique. Il est possible, chez les individus prédisposés, de concevoir une évolution en quatre stades. Et puisque c'est le premier stade, dit stade I, le plus précoce, et qui seul mérite le nom de prédiabète qui nous intéresse ici, nous mentionnerons rapidement les trois autres stades en partant de la forme la plus grave et en aboutissant à la plus légère, prédiabétique encore.

Le stade IV correspond au diabète patent, au diabète sucré dans toute l'accentuation du terme;

le stade III correspond au diabète latent, absolument asympto

matique; il peut se révéler par une élévation de la glycémie à jeun, ou encore par une anomalie de la tolérance au glucose. Ce diabète latent, chimique, est parfois appelé, à tort, para diabète, ou prédiabète;

le stade II, diabète infra-clinique, correspond à une période plus précoce encore: la glycémie à jeun est normale, comme l'est le test standard de tolérance au glucose. Mais CONN a montré que la preuve d'une réserve fonctionnelle insulaire insuffisante pouvait être fournie par une anomalie transitoire de la tolérance du test à la cortisone-glucose;

le stade I enfin est le stade le plus précoce, le seul qui mérite le nom de prédiabète. CONN et FARJANS en 1961 localisent le prédiabète depuis la conception jusqu'à l'apparition de la première anomalie décelable de la tolérance glucidique, donc jusqu'au premier test positif à la cortisone-glucose. Mais puisqu'il n'y a pas à cette période de critère diagnostique précis, puisque par définition aucune anomalie reconnaissable de la glycorégulation n'existe encore, le terme de prédiabète est un abus de langage et devrait être remplacé par celui de prédiabétique, selon la définition suivante:

sujet fortement prédisposé génétiquement, parce qu'issu de deux parents diabétiques, ou ayant un jumeau homozygote diabétique;

ou encore femme donnant naissance à de gros enfants.

MARBLE, CAMERINI-DAVALOS et collaborateurs ont été les premiers à déceler, chez les prédiabétiques, les anomalies suivantes:

- sur 31 prédiabétiques examinés, ces auteurs constatent dans trois cas des pulsations artérielles monocrotées, au lieu du dicrotisme normal;
- 25 prédiabétiques avaient un rapport veinules/artérioles conjonctivo-bulbaire de $4,22 \pm 0,5$, contre $2,29 \pm 0,26$ pour 20 sujets normaux;
- des biopsies du lobule de l'oreille permettent de constater chez les prédiabétiques une constriction des capillaires du derme, certaine dissociation des cellules endothéliales des veinules, avec expansion de l'espace virtuel compris entre ces cellules et la basale; densification nette en microscopie électronique du tissu élastique du derme et des vaisseaux;
- biopsies rénales: en macroscopie optique et électronique, constatation d'un épaississement irrégulier de la membrane basale du glomérule et de certains tubules; épaississement moins marqué du feuillet pariétal de la capsule de Bowman, épaississement du matériel PAS positif dans certains vaisseaux glomérulaires afférents et efférents;
- l'activité insulinique à jeun a été en moyenne de 203 ± 23 micro-unités/ml, contre 83 ± 6 chez les témoins.
- après stimulation de la sécrétion d'hormone somatotrope par le glucose ou la tolbutamide, les taux sanguins d'hormone sont plus élevés chez les prédiabétiques que chez les normaux (SOELDNER).

A vrai dire; les anomalies rencontrées dans le prédiabète sont très diverses, ce qui rend difficile une identification de routine. Toutefois les limites du stade le plus précoce du

diabète sont ainsi fixées, selon FAJANS et CONN il s'agit d'un stade dynamiquement actif: c'est peut-être à cette période qu'il conviendrait de faire porter les efforts prophylactiques.

DOUSSET et KALLAL, distinguant deux stades dans le groupe des états prédiabétiques, cherchent à en préciser le diagnostic biologique. L'absence de glycosurie, une glycémie normale ou subnormale à jeun, ne suffisent pas pour affirmer la possibilité d'un prédiabète. Les épreuves dynamiques de tolérance sont indispensables pour distinguer non seulement un prédiabète, mais encore ses stades I et II:

le prédiabète I selon DOUSSET et KALLAL est un diabète potentiel, complètement asymptomatique, mais dans lequel seule la notion d'hérédité oriente vers le diagnostic, qui ne peut être fait que par des épreuves de sensibilisation;

le prédiabète II, diabète latent, comporte des manifestations cliniques nombreuses, suggérant le diagnostic plus qu'elles ne l'affirment: obésité, manifestations cutanées à rechutes, épisodes d'acidocétose, accidents hypoglycémiques spontanés, gingivite et parodontose, troubles métaboliques au cours de la grossesse ou du post-partum, artérite des membres inférieurs, neuropathies, signes biologiques très positifs. L'hyperglycémie provoquée par voie buccale, le test de tolérance au glucose par voie veineuse, le test de tolérance au tolbutamide intra-veineux, apportent des renseignements décisifs.

Dans le prédiabète I, on aura recours au test cortisone-glu

cose de J. CONN, par voie buccale, le test au ~~m~~édrol et au glucose, de KELLY et WEST, le test de JOSLIN, simple, basé sur la glycosurie post-prandiale, le test au tolbutamide-decadron; la valeur des tests aux corticoïdes n'ont qu'une valeur réduite chez les enfants, car il faut des doses très élevées pour obtenir le déséquilibre nécessaire.

o

Le risque diabétique est une notion nouvelle qu'il convient de pouvoir évaluer; à cet égard, l'état prédiabétique joue un rôle important. DEUIL, LAURENT et MAGDELAINE pensent qu'à côté du prédiabète qui va de la conception à l'apparition de la maladie, et qui ne correspond à aucun diagnostic clinique, il faut admettre l'existence d'un diabète fruste, zone qui s'étend de la plus petite diminution de l'activité insuliniennne mise en évidence, et le diabète cliniquement confirmé et défini. Tout le progrès consiste à élargir toujours davantage la zone du diabète fruste aux dépens du prédiabète, et à trouver une thérapeutique qui lui soit applicable: c'est-à-dire, à reconnaître de plus en plus tôt, pour les traiter, les troubles métaboliques qui font du prédiabète un état dynamique pouvant être menacé à la fois par l'insuffisance insuliniennne totale et par l'angiopathie.

Le risque diabétique ne menace pas également tous les individus: risque absolu, irréductible, risques relatifs, qu'on pourra plus ou moins lever.

Le risque absolu, c'est l'hérédité (DEUIL, LAURENT et

MAGDELAINE). Le rôle de l'hérédité pourrait être déterminant, le diabète transmis par un gène autosome unique à dominance incomplète se manifesterait d'autant plus tôt que le sujet est homozygote. Le gène entraîne soit une insuffisance insuliniennne, soit un excès de corps anti-insuliniens. Les facteurs autres que l'hérédité sont déclenchants, ou aggravants; à eux seuls, ils ne provoquent pas de diabète chez un sujet sans tare héréditaire, sauf dans des conditions quasi-expérimentales, destruction organique du pancréas, ou abolition de sa fonction endocrine par des syndromes hormonaux antagonistes. A vrai dire, ce gène n'a pas été mis en évidence; seules sont objectivées les anomalies métaboliques initiales, aux quelles aboutit la prédisposition génétique.

Nous avons dit plus haut que le facteur génétique intervenait d'autant plus que le diabétique était plus jeune, pour perdre toute intervention chez le diabétique âgé. DEUIL fixe à 25 pour 100 la fréquence d'antécédents diabétiques familiaux chez l'ensemble des diabétiques; mais: cette notion d'antécédents diabétiques familiaux est retrouvée dans 79% des cas lorsque le diabète est apparu avant 9 ans; et seulement dans 26% si le sujet est devenu diabétique entre 80 et 90 ans. Mais si 60-65% des hérédités diabétiques ne sont pas retrouvées, c'est parce qu'elles n'ont pas été systématiquement recherchées, parce qu'on manque de renseignements précis dans les anamnétiques, parce que bien des diabètes sont restés méconnus. Une enquête correctement menée devrait retrouver l'antécédent diabétique dans 80% des cas.

L'étude de la glycorégulation montre que 40 pour 100 de parents de diabétiques, eux-mêmes indemnes, ont des épreuves fonctionnelles perturbées; 25% des sujets ainsi sélectionnés correspondant à 10% du total, deviendront d'authentiques diabétiques. Aussi BOULIN demande que tous les descendants de diabétiques soient examinés à partir de l'âge de cinq ans sur le plan d'une hyperglycémie provoquée, à répéter de temps à autre. Le risque diabétique atteint son maximum lorsque les deux parents sont atteints.

Le risque relatif, qui s'ajoute au risque absolu de l'hérédité, est lié à une pathologie acquise. Vont agir uniquement sur des sujets génétiquement prédisposés certains états favorisant la décompensation de l'insuffisance insulinique: obésité par exemple, certaines maladies aggravantes ou déclenchantes, par exemple au niveau de la région pancréatico-biliaire; des anomalies du métabolisme hydrocarboné, fréquemment constatées bien avant que ne se produise le diabète.

Le risque diabétique peut être confirmé par des accidents, complications vasculaires, grossesses pathologiques. Il est d'ailleurs possible de mettre le risque diabétique en évidence, par le test de tolérance au glucose, par le test de tolérance au glucose sous cortisone de CONN, par le test de tolérance au tolbutamide intra-veineux: ceux-là mêmes que nous avons dit révélateurs du prédiabète.

DEUIL pense que si le dépistage systématique du moindre risque diabétique est irréalisable dans toute la population,

par contre la surveillance des enfants de diabétiques devant être systématique : jusqu'à l'âge de 15 ans, par des hyperglycémies provoquées ou test de CONN, ensuite, être revus régulièrement, tous les cinq ans. La présence d'hypoglycémies spontanées fonctionnelles, de glycosuries passagères ou permanentes, monosymptomatiques, d'obésité, doit donner l'éveil pour une surveillance renouvelée.

Poursuivant leurs recherches, DEUILL, LAURENT et MAGDE LAINE ont proposé de mettre en oeuvre un dépistage systématique du risque diabétique chez les sujets menacés, jeunes; ce qui doit permettre de déceler à son début la viciation du métabolisme avant qu'elle ne devienne irréversible. Car le traitement préventif est la conséquence logique du dépistage. Chez un enfant présentant une hérédité diabétique directe, chez qui l'on constate une phase d'hypoglycémie post-prandiale, une glycémie à jeun subnormale, un traitement préventif dicté par une surveillance prolongée paraît possible: il s'agit donc de sujets menacés - à des degrés divers - et qui sont peut-être récupérables. Personne ne peut en effet affirmer qu'un sujet menacé extériorisera - ou non, un jour un diabète définitif, ni que c'est le traitement préventif qui l'aura soustrait au risque. Mais malgré tous ces éléments d'incertitude, dépistage et prévention paraissent nécessaires chez les enfants menacés. L'avenir dira si cette attitude, à conseiller aux pédiatres et aux diabétologues, est payante.

IV. Bases du traitement du diabète infantile.

Le diabète infantile peut être considéré comme une endocrinopathie, l'insuffisance pancréatique isolée, puisque ni la poussée de croissance, ni la puberté, ni un excès de glucocorticoïdes ne semblent augmenter la fréquence de la maladie; de même l'obésité ne joue aucun rôle dans l'étiologie du diabète chez l'enfant.

On se trouve donc devant un état de carence en insuline, dont il est nécessaire de contrer les conséquences métaboliques. Le fait essentiel dans le diabète infantile est une incapacité des îlots de Langerhans du pancréas à former de l'insuline; les sulfamides ne peuvent donc pas stimuler cette sécrétion, l'excès de glucose qui n'entre pas dans les cellules ne peut être utilisé, il est simplement excrété par le rein. Mais un apport d'insuline exogène va rétablir l'utilisation normale du glucose: c'est donc bien d'une endocrinopathie pure par manque d'insuline, et justiciable du traitement hormonal substitutif, qu'il s'agit.

Au début de la maladie, le jeune diabétique a généralement conservé une sensibilité normale à l'insuline; le traitement

du diabète infantile va donc consister à fournir à l'organisme une quantité d'insuline suffisante pour satisfaire ses besoins; cette dose étant atteinte, le métabolisme hydrocarboné tendra à redevenir normal, et la faim s'adaptera aux besoins métaboliques de l'organisme, comme cela se produit dans les conditions physiologiques, normales.

Dans ce dernier cas en effet, la sécrétion d'insuline par le pancréas s'adapte aux besoins tout au long de la journée. Des enregistrements semi-continus, in vivo, de la glycémie nycthémérale chez l'enfant normal, et chez l'enfant diabétique, ont fait apparaître de très intéressantes différences.

Chez l'enfant normal:

la glycémie n'est pas rigoureusement stable, et les courbes glycémiques nycthémérales enregistrées font apparaître les caractères suivants:

il existe une glycémie de base très fixe, située aux environs d'un gramme;

les repas sont suivis d'une poussée hyperglycémique dont l'amplitude peut atteindre 0,80 g au-dessus de la ligne de base en fait entre 0,20 et 0,80, poussée qui est en général de courte durée, mais peut atteindre deux heures (entre 40 minutes et trois heures comme chiffres extrêmes). Chez un même sujet, d'un moment à l'autre de la journée, ou chez deux sujets différents, on ne trouve pas de rapport proportionnel net entre la teneur en hydrates de carbone du repas, et la poussée d'hyperglycémie. La rapidité de la montée glycémique est également variable. C'est ainsi que l'amplitude de la montée

glycémique est relativement plus grande après le petit déjeuner qu'après les autres repas, compte tenu de leur apport respectif en hydrates de carbone. On constate des fluctuations spontanées, généralement peu importantes, de la glycémie, alors même que l'enfant étudié est maintenu en repos allongé. Enfin, toujours chez l'enfant normal, l'amplitude des variations extrêmes de la glycémie dans la journée est d'environ 1 gramme, 10.

Chez l'enfant diabétique non encore traité, pouvant être en état d'acidocétose modérée, on constate une instabilité permanente de la glycémie; des poussées hyperglycémiques post-prandiales considérables, d'où de grandes amplitudes dans les variations de la glycémie nycthémérale, pouvant atteindre et dépasser quatre grammes. Les ondes d'hyperglycémie post-prandiales se chevauchant, il est impossible d'établir une glycémie de base, mais celle-ci est toujours élevée, au cours de la journée. Pendant le jeûne nocturne, la glycémie baisse spontanément, pour atteindre souvent un taux de deux grammes sans que se produisent des poussées hyperglycémiques spontanées. L'hyperglycémie à la suite du petit déjeuner est importante et la glycosurie peut être égale à l'ingestion des hydrates de carbone.

Chez l'enfant diabétique traité et si on se propose de blé, les résultats obtenus, d'obtenir des courbes glycémiques nycthémérales de types différents: enfant diabétique bien équilibré, moins bien équilibré, mal équilibré, en voie de déséquilibre grave:

enfant diabétique bien équilibré par le traitement: la courbe glycémique nycthémerale se rapproche de celle de l'enfant normal. Toutefois, la ligne de base reste plus élevée, autour de 1,80 grammes, et elle apparaît moins stable. De plus, les ondes d'hyperglycémie post-prandiale sont d'une amplitude plus grande, d'une durée plus longue; en particulier l'onde hyperglycémique matinale est remarquablement élevée. La glycémie nocturne est assez fixe, bien qu'une tendance au relèvement glycémique soit parfois notée en fin de nuit;

enfant diabétique moins bien équilibré par le traitement: la courbe de glycémie nycthémerale montrent la persistance d'une ligne de base qu'il est possible de déterminer, mais les poussées d'hyperglycémie post-prandiale, surtout après les repas du matin et de midi, sont très importantes, et très prolongées; puisqu'elles vont s'étaler sur une période de deux à cinq heures. La glycémie nocturne est stable.

enfant diabétique mal équilibré par le traitement: les courbes d'enregistrement de la glycémie nycthémerale se rapprochent de celles obtenues chez l'enfant diabétique non traité: il est impossible de déterminer une ligne de base, car la glycémie connaît d'incessantes fluctuations. Les poussées d'hyperglycémie post-prandiales sont très élevées, très prolongées, sans toutefois chevaucher complètement. La glycémie reste ce pendant toute la journée à un taux très élevé. Au cours de la nuit, la glycémie, instable, a tendance à s'abaisser;

enfant diabétique en voie de déséquilibre grave, évoluant vers la décompensation acidocétosique: les perturbations

sont encore plus sévères, les poussées d'hyperglycémie post-prandiale chevauchent, le taux glycémique s'élève tout au long de la journée. Pendant la nuit, ou bien il ne connaît qu'une faible baisse, ou bien, au contraire, il continue à s'élever.

Ces données de glycémie nycthémérales apportent leurs déductions pratiques, thérapeutiques. En effet: chez les enfants diabétiques bien équilibrés, le caractère des courbes glycémiques témoigne d'une imprégnation insulinique active correcte pendant tout le nycthémère, d'où bonne stabilisation de la glycémie, malgré une ligne de base un peu, trop élevée. En augmentant les doses d'insuline, on pourrait abaisser cette ligne de base, mais au prix du risque d'accidents hypoglycémiques, plus redoutables que les conséquences d'une hyperglycémie. L'importance et la prolongation des ondes d'hyperglycémie post-prandiale demeurent acceptables, simplement elles reflètent le manque de souplesse du mode d'administration parentérale de l'insuline, mal adaptés sur le plan horaire aux besoins;

chez les enfants diabétiques moins bien équilibrés, l'anomalie primordiale concerne une importance et une durée anormales des ondes hyperglycémiques post-prandiales du matin et de midi, alors que la ligne de base de la glycémie est à un taux normal et à une bonne stabilité, en particulier pendant la nuit. Un tel comportement a été vu chez des enfants traités par l'insuline retard et expliqué par une mauvaise répartition de l'imprégnation insulinique: ce qui a été corrigé par l'

adjonction d'insuline ordinaire;

chez les enfants diabétiques mal équilibrés, les troubles glycémiques sont ceux, en moins intenses, des enfants diabétiques non traités: donc l'imprégnation insulinique est insuffisante, quantitativement et chronologiquement. En augmentant les doses d'insuline, on arrive à une meilleure équilibration de la glycémie, dont les altérations étaient apparues indépendantes de l'ingestion des hydrates de carbone;

chez les enfants diabétiques en voie de déséquilibre, enfin, la glycémie augmente progressivement, ce qui incite à admettre l'intervention d'un facteur soit hyperglycémiant, soit anti-insulinique.

Ces données tirées de l'étude nycthémérale de la glycémie montrent que plus que la régulation des apports hydrocarbonés, c'est le problème des doses d'insuline qui importe. En ce qui concerne la technique du traitement insulinique, et connaissant les fluctuations normales de la glycémie chez le sujet normal, on saura qu'une adaptation rigoureuse, d'heure en heure, de l'insuline aux besoins est impossible; mais on s'efforcera de déterminer au mieux la dose journalière d'insuline en l'administrant sous une forme qui tient compte des poussées hyperglycémiques post-prandiales. Un diabétique supporte sans risques un taux modérément élevé de glycémie, il faut donc essayer de déterminer la dose d'insuline qui maintient la glycémie aux environs de 1,60 g, seuil rénal. La recherche de la glycosurie, trois ou quatre fois par jour, par des méthodes simples, va permettre de savoir si la glycémie

s'élève franchement au-dessus de 1 g,60 ou s'abaisse au-dessous de ce chiffre. En même temps, on détermine l'acétonurie ce qui montre si le métabolisme glucidique induit par l'insuline administrée suffit aux besoins, ou si l'organisme est obligé de faire appel à ses réserves lipidiques.

Ces analyses simples permettent de savoir chaque matin si la dose d'insuline injectée la veille a été suffisante, ce qui se traduit par une absence d'acétonurie, et par des oscillations de la glucosurie entre 0 et 15-20 g/litre; ou si la dose d'insuline de la veille a été insuffisante: traces d'acétonurie et glucosurie importante à tous les dosages; ou encore, excessive; absence de glucosurie toute la journée. Selon les constatations faites, par conséquent, la dose d'insuline à injecter sera maintenue identique, ou diminuée, ou augmentée légèrement. Diurèse et glucosurie des 24 heures seront contrôlées une fois par semaine.

Quant à la forme de l'insuline à administrer, elle sera au mieux un mélange d'insuline ordinaire, qui, injectée le matin, couvrira l'hyperglycémie du repas de midi, et d'insuline retard. On sait que les points d'injection doivent varier chaque jour. Les besoins d'insuline sont très variables pour un même âge, allant du simple au quintuple selon les enfants sans qu'une notion de gravité du diabète soit en cause. Chez un même enfant, les besoins insuliniques varient également, du simple au double, exigeant une adaptation régulière de la dose. En règle générale, les besoins en insuline augmentent

souvent au moment de la prépuberté, pour diminuer quelque peu après la puberté; ils augmentent en période scolaire, diminuent pendant les vacances, les jours consacrés au sport, Il existe des facteurs de décompensation exigeant une augmentation des doses: maladies infectieuses, chocs traumatiques, accidents, fractures; et aussi chocs psychologiques, scolaires familiaux, affectifs.

Le problème du régime a été diversement résolu selon les époques et les auteurs. Actuellement on s'accorde à reconnaître qu'une fois l'équilibration des besoins insuliniques obtenue, la faim des enfants diabétiques devient normale. En régime libre, LESTRADET a constaté que les petits malades s'alimentaient de façon absolument identique à ce qui a été constaté chez les enfants non diabétiques, aussi bien en consommation calorique globale qu'en répartition qualitative en protéides, lipides et glucides. Il semble donc que chez un enfant diabétique dont l'insulinothérapie a été adaptée aux besoins, un régime rigoureux soit inutile. Toutefois, trois impératifs demeurent:

prescription de tout excès d'apport discontinu ou permanent d'hydrates de carbone, sous forme de féculents, de sucreries; mais cette proscription est également valable pour l'enfant bien portant;

équilibration maximale des quatre repas de la journée, afin d'éviter les flèches hyperglycémiques post-prandiales, mal jugulées par l'injection d'insuline;

- en cas d'anorexie, de vomissements, l'enfant devra recevoir

obligatoirement un apport d'aliments légers, salés et sucrés puisque l'insuline a été injectée le matin.

Une récente mise au point de R. MALLET nous servira de conclusion en ce qui concerne les bases du traitement du diabète infantile. Cet auteur oppose le caractère légitime de la restriction hydrocarbonée chez les diabétiques gras âgés à son inutilité dans le diabète infantile. Les restrictions hydrocarbonées provoquent ou aggravent la cétose, entraînent une hypotrophie que l'insuline est incapable de corriger. Mais un excès de graisses est également dangereux, avec tendance à l'hépatomégalie, à l'obésité. Par conséquent l'alimentation de l'enfant diabétique est celle de tout enfant normal de même âge, harmonieuse, équilibrée, sans restriction particulière. Un régime pesé serait admissible s'il était parfaitement équilibré. Mais l'expérience a montré que l'enfant ingère spontanément le régime qui lui aurait été prescrit par un diététicien averti. Une alimentation libre doit néanmoins savoir exclure l'anarchie, les excès. Les parents sont avertis de la nécessité d'une répartition régulière des glucides, des dangers d'un excès de graisses, de la suppression d'un repas. L'insuline retard convient bien aux jeunes diabétiques, le mieux étant l'association de l'insuline ordinaire et de l'insuline retard. Quant aux hypoglycémiants par voie buccale, malgré leur commodité, ils sont inopérants chez l'enfant. Enfin le petit diabétique aura une vie normale, une activité physique et scolaire identique à celle de l'enfant bien portant, dont un traitement bien compris le rapproche en tous points.

V. Pronostic actuel .

Toutes les observations concourent à présenter pour ces deux ou trois dernières décennies, une image transformée du diabète infantile, depuis l'intervention de l'insulinothérapie et des méthodes de détermination et de surveillance du métabolisme glucidique. Naguère rapidement mortel, le diabète chez l'enfant est devenu compatible avec une survie et une existence pratiquement normales.

Par contre, on est bien obligé de reconnaître que même parfaitement équilibré, le diabète conserve ses risques éloignés, en particulier en ce qui concerne l'apparition éventuelle du syndrome dégénératif, de complications vasculaires. Ces accidents cependant ne sont pas fréquents, s'ils conservent toute leur gravité. Et ce sera surtout leur incidence qui nous montrera ce qu'est devenu le pronostic du diabète infantile.

Croissance, développement psychique, avaient été naguère considérés comme compromis chez le jeune enfant diabétique; les observations actuelles sont d'avis contraire,

et le développement physique, mental, génital des petits diabétiques correctement traités ne diffère en rien de celui des autres enfants.

En ce qui concerne le syndrome métabolique, et l'évolution de l'équilibration du diabète, il est possible de dire que pendant une période plus ou moins longue, l'anomalie de base chez les diabétiques jeunes est représentée par une carence insulinaire, l'insuline conservant toute son activité. Dans ces conditions, lorsque la dose d'insuline administrée est correcte, l'équilibration du diabète est très satisfaisante, l'enfant étant laissé en régime libre.

Mais après une période d'évolution de durée variable, il apparaît une diminution de l'activité et de la sensibilité insulinaires. La carence insulinaire initiale, de base, persistant, il s'y surajoute donc une inhibition partielle de l'activité de l'insuline exogène. L'origine d'une telle altération de l'activité insulinaire paraît se rapprocher de celle qui existe chez le diabétique adulte vis-à-vis de sa propre insuline endogène. L'atténuation de l'activité de l'insuline exogène semble surtout se produire chez les enfants diabétiques dont la glycémie restait très élevée, chez qui il y avait tendance à l'apparition d'une obésité, et pour lesquels l'augmentation des doses d'insuline n'arrivait pas à améliorer sensiblement l'équilibration du diabète. Chez cette catégorie d'enfants, il semble qu'une restriction modérée des apports hydrocarbonés serait bénéfique, ce qui s'est en effet vérifié exact.

CHAPTAL et JEAN expliquent cette altération tardive de l'action de l'insuline exogène par une inhibition portant davantage sur l'utilisation du glucose par les cellules musculaires et hépatiques que sur l'utilisation du glucose par les cellules adipeuses à des fins de néolipidogénèse. Dans ces conditions, la glycémie surtout post-prandiale tend à s'élever exagérément, la glucosurie devient très importante, le petit malade prend anormalement du poids, des lipides en grande quantité sont mis en circulation, risquant d'aboutir à la constitution de lipoprotéines 10-100 Sv: or celles-ci, on le sait, jouent un rôle néfaste sur le plan vasculaire. En élevant alors les doses d'insuline, on ne jugule que très difficilement l'hyperglycémie post-prandiale, la glucosurie reste élevée, et l'on accentue la tendance à l'obésité. On est alors contraint à réduire les apports en hydrates de carbone, ce qui n'offre aucune difficulté, puisqu'on est arrivé à un âge où l'enfant a terminé sa croissance.

Pour apprécier le pronostic à long terme du diabète infantile ainsi traité, il semble bien que la précocité de la mise en oeuvre de l'insulinothérapie, l'emploi de doses d'insuline suffisantes, la régression des épisodes d'acidocétose et d'hypoglycémie surtout, doivent permettre d'éviter longtemps les perturbations du métabolisme des mucopolysaccharides liées à un état d'insuffisance insulinaire relative, et pour une grande part responsable du syndrome de dégénérescence vasculaire qui, dans le diabète juvénile comme dans le diabète de l'

adulte, représente en définitive la grande menace qui assombrit le pronostic de tout diabète.

Une récente tribune à laquelle participaient BOUR, FUNCK BRENTANO, ROYER, PEQUIGNOT, LUBETZKY, posait la question suivante: le diabète juvénile bien traité échappe-t-il aux complications tardives ?

Il s'agit surtout ici des complications vasculaires observées chez le diabétique:

- les unes, conséquence de l'athérosclérose, ne sont pas propres au diabète, mais sont favorisées par cette maladie, puisque, nous venons de le voir, une insuffisance insulinaire relative peut mener à des perturbations du métabolisme des polysaccharides;
- les autres sont spécifiques du diabète; il s'agit d'une angiopathie diffuse, frappant artérioles et capillaires de l'ensemble de l'organisme, avec cependant un siège de prédilection au niveau du rein et au niveau de la rétine.

Alors que l'athérosclérose dépend de l'âge du malade, et n'apparaît que rarement avant 50 ans, l'atteinte artériolo-capillaire, elle, est fonction de l'ancienneté du diabète, indépendamment de l'âge du malade: il faut simplement que huit à quinze ans, et parfois beaucoup moins, se soient écoulés depuis la découverte du diabète. Si celui-ci remonte à l'enfance, c'est à l'adolescence que les lésions artériolo-capillaires risquent de se produire.

Se pose la question: un diabète bien équilibré dès l'enfance risque-t-il malgré tout de se compliquer de lésions

vasculaires ? En d'autres termes, les altérations artériolo-capillaires dépendent-elles uniquement du taux de la glycémie ? Pour certains auteurs, JOSLIN, MARBLE, un diabète juvénile bien traité échappe aux accidents vasculaires, ou au pire ceux-ci n'apparaîtront que très tardivement.

Mais cette conception classique a été battue en brèche par des données récentes selon lesquelles l'angiopathie diabétique est indépendante du trouble glycorégulateur, mais fonction d'une anomalie génétique plus ou moins dissociée de celle qui crée le diabète infantile. Si le traitement du diabète prévenait à coup sûr l'angiopathie, c'est que celle-ci serait bien provoquée par l'hyperglycémie, l'anomalie métabolique en cause.

Or il existe des angiopathies diabétiques typiques en présence d'une glycémie normale ou subnormale: des rétinopathies, des néphropathies, des neuropathies diabétiques ont été observées dans le prédiabète, dans le diabète latent, dans le diabète récent. DE LUCA, STRADOLINI, à la suite des travaux de DITZEL et de LABRAM, ont entrepris des examens biomicroscopiques des vaisseaux de la conjonctive chez 471 enfants, dont:

- 45 atteints de diabète sucré
- 86 bien portants mais apparentés à des diabétiques
- 340 témoins.

L'examen biomicroscopique des vaisseaux de la conjonctive a paru à DE LUCA et STRADOLINI le procédé le plus sensible et le plus pratique pour déceler les lésions vasculaires. Il a été ainsi possible de constater un parallélisme entre l'état diabétique et l'angiopathie capillaire, mais on peut en discuter

la pathogénie. Les altérations métaboliques du diabète favorisent certainement la constitution des lésions vasculaires; mais celles-ci peuvent se manifester de façon précoce, avant que le diabète soit cliniquement décelable. Aussi LESTRADET, LABRAM, DE LUCA, admettent qu'en pareil cas il s'agit d'une sorte de sénescence prématurée. Il est possible d'autre part que la prédisposition à une telle dégénérescence précoce des vaisseaux soit congénitale. Il est difficile d'affirmer que le facteur déterminant du diabète est également le facteur déterminant de l'atteinte vasculaire; mais on peut admettre que sous l'influence du diabète, cette "néopragie" vasculaire se transforme en une maladie véritable.

Ainsi, des facteurs surtout génétiques ont été invoqués à l'origine de l'angiopathie diabétique, qui n'obéit pas nécessairement aux troubles métaboliques hydrocarbonés; des complications dégénératives peuvent survenir dans des diabètes parfaitement équilibrés, ou tout récents.

Mais à l'opposé, un diabète pancréatoprive, donc nullement d'origine génétique, peut donner lieu à des lésions vasculaires superposables à celles qui apparaissent dans les autres variétés de diabète. BOUR cite sur 41 malades diabétiques par pancréatite chronique, cinq cas de rétinopathie. LUBETZKI sur 40 malades atteints de diabète secondaire à une affection pancréatique, relève trois fois une rétinopathie et sept fois une neuropathie. Nous revenons alors à la notion d'autres mécanismes biochimiques, en particulier à l'augmentation des mucopolysaccharides acides urinaires et des séromucoï

des sanguins, dont le taux a été trouvé par LUBETZKI, AZERAD et collaborateurs, d'autant plus élevé que les lésions histologiques rénales étaient plus intenses. Il n'a d'ailleurs pas été possible d'établir si l'augmentation des glycoprotéines était la cause ou la conséquence non spécifique de l'angiopathie par l'intermédiaire des lésions tissulaires qu'elle détermine. Il n'est pas non plus possible d'établir une relation directe entre l'augmentation des glycoprotéines, d'une part, et la qualité du contrôle du diabète. Mais même cette notion d'équilibration du diabète mérite d'être réévaluée. Chez le diabétique en effet, trois possibilités schématiques sont possibles:

- une insuffisance insulinique absolue ou relative restreint la quantité de glucose empruntant la voie de la glycolyse; le surplus non métabolisé par cette voie est éliminé dans les urines pour une part, transformé en glycoprotéines pour une autre part : d'où vasculopathie dégénérative avec un diabète déséquilibré;
- une insuffisance insulinique restreint également la quantité de glucose empruntant la voie de la glycolyse, mais le surplus non métabolisé emprunte dans sa totalité la voie de la synthèse des glycoprotéines: d'où vasculopathie dégénérative avec un diabète équilibré - apparemment du moins;
- une insuffisance insulinique restreint la quantité de glucose métabolisé par la voie glycolytique, le surplus étant intégralement éliminé dans les urines, la voie des glycoprotéines étant peu ouverte; d'où diabète très déséquilibré, avec pour tant complications vasculaires nulles, ou très tardives.

La notion de la présence du déséquilibre et aussi de son importance, est donc fragile. La recherche des complications dégénératives en fonction de la qualité du contrôle du diabète peut donc être considérée comme intéressante, mais ses résultats seront sujets à caution (LUBETZSKY).

Pourtant nous sommes bien obligés de les utiliser, faute de meilleurs critères. Une enquête de KNOWLES, portant sur la littérature antérieure à 1964 et sur des réponses aux questionnaires adressés à 85 auteurs, aboutit à l'opinion du rôle du mauvais contrôle diabétique dans l'aggravation de l'angiopathie diabétique dans 51 réponses, 26 admettent une indépendance d'évolution de l'angiopathie vis-à-vis du trouble glycorégulateur, 8 réponses sont indécises.

Une étude de Koubestzky et Azerad donne:

sur 17 diabétiques traités depuis 15 à 19 ans:

11 ont été régulièrement traités, avec 5 rétinopathies (45%)

6 ont été traités irrégulièrement avec 4 rétinopathies (66%)

Chez des diabétiques depuis 24 ans:

6 ont été régulièrement traités, avec 2 rétinopathies (33%)

4 ont été traités irrégulièrement avec 4 rétinopathies (100%)

chez des diabétiques depuis plus de 25 ans:

6 traités régulièrement, avec 4 rétinopathies (66%)

13 traités irrégulièrement avec 12 rétinopathies (93%).

Le traitement correct du diabète juvénile exerce une protection certaine, mais nullement constante, contre l'angiopathie. Traitement qui doit être correct, mais aussi précoce que possible.

LUBETSKY termine l'exposé de sa statistique par un aveu :
 il reconnaît l'impossibilité où nous sommes encore non seulement de supprimer l'hyperglycémie et la glycosurie de la majorité des diabétiques jeunes, mais surtout de connaître et de faire disparaître les autres troubles métaboliques du diabète. Si bien que ce que l'on appelle diabète bien contrôlé laisse encore la place aux conditions favorisant les complications dégénératives. Et en guise de conclusions, cet auteur estime que la durée de vie moyenne d'un diabète juvénile est de l'ordre de 20 à 25 ans à partir de la découverte de la maladie ; c'est là un chiffre moyen puisqu'on compte des survies de 30 ou 40 ans, et aussi des évolutions mortelles en moins de 10 ans. Les complications dégénératives ; elles, surviennent en moyenne 10 à 15 ans après le début du diabète,

LESTRADET et BILLAUD ont suivi un groupe de 86 diabétiques chez qui le début s'est situé avant l'âge de 15 ans et qui ont été suivis par les auteurs pendant également quinze années ;

chez 26 enfants diabétiques, le contrôle est jugé bon ;
 chez 52 enfants diabétiques, le contrôle est jugé moyen ;
 chez 8 enfants diabétiques, le contrôle est mauvais, avec parfois des comas acidocétosiques, dont un mortel. Ces échecs proviennent d'une mauvaise coopération du malade et de sa famille.

Les conclusions à tirer de cette minutieuse étude est que le diabète insulino-dépendant demeure, même correctement traité, une affection redoutable. Toutefois un contrôle clinique et

biologique avec adaptation aussi fréquente que nécessaire de l'insuline, est profitable, en réduisant les complications rénales, vasculaires, neurologiques, oculaires. Chez les sujets mal traités, les complications sont très fréquentes, albuminurie dans 87,5% des cas, rétinopathies dans 75% des cas, hypertension dans 50%: aucun malade ne sort indemne de ces quinze années de diabète. Le facteur le plus redoutable dans la constitution des complications est la cétose, capable en quelques jours d'entraîner des modifications considérables de la microcirculation. L'âge de début du diabète ne paraît pas intervenir, toutefois on a dit que les complications étaient moins fréquentes lorsque le début du diabète se situait avant l'âge de deux ans. Le sexe ne paraît pas jouer de rôle, encore que sur 14 hypertensions, LESTRADET compte 13 garçons et une seule fille.

Avec un recul de quinze années, 39 diabétiques sur 86 sont déjà touchés d'une façon ou d'une autre par les complications dégénératives de la maladie, la poursuite de la surveillance fera certainement apparaître de nouveaux cas. Reste cependant que la qualité du contrôle du diabète, surtout en ce qui concerne la suppression de la cétose par une adaptation quotidienne des doses d'insuline, paraît actuellement l'élément principal dans la protection des diabétiques insulino-dépendants vis-à-vis de l'apparition des complications dégénératives.

LABRAM et LESTRADET ont publié les résultats d'une surveillance pendant cinq ans de l'état du champ vasculaire de la conjonctive bulbaire chez 50 jeunes diabétiques. Ils concluent

en 1966 de la même façon qu'en 1962 après une surveillance de 12 à 22 mois de 96 sujets diabétiques depuis 2 à 10 ans :

rôle de la cétose et de la qualité du contrôle de la maladie.

A la seconde étude, LABRAM et LESTRADET confirment le rôle très important de la qualité du contrôle de la maladie dans l'apparition et l'accentuation des altérations des petits vaisseaux; en particulier, une aggravation importante a été observée chez quatre des sept sujets au diabète mal contrôlé.

Par contre, chez les malades bien équilibrés, on ne constate dans 93% des cas qu'une aggravation discrète ou nulle.

L'unanimité est pratiquement faite sur la contre-indication que représente le diabète infantile pour les hypoglycémisants par voie buccale. Une étude de MIROUZE semble bien confirmer cette notion: 78 enfants diabétiques ont été suivis depuis le début de leur maladie. 29 ont été insulínés d'emblée, et 49 ont reçu une thérapeutique antidiabétique orale assez prolongée, 39 passant ensuite à une insulinothérapie trois à 30 mois plus tard. L'étude d'un coefficient de croissance laisse apparaître dans le dernier groupe préalablement traité par les antidiabétiques oraux, un ralentissement de la croissance, contemporain de ce traitement per os, avec reprise d'une croissance normale, ou même accélérée, après l'instauration de l'insulinothérapie. MIROUZE pense que le ralentissement de la croissance n'est pas le fait de la chimiothérapie, mais bien plutôt de l'inefficacité du traitement antidiabétique au début de sa mise en oeuvre, en une période où les perturbations métaboliques et humorales ne sont pas encore intenses

VI. Conclusions.

I. Jusqu'à l'avènement de l'insulinothérapie, le diabète infantile entraînait rapidement la mort; dans les rares cas de survie prolongée, l'équilibre métabolique ne pouvait se faire qu'au prix d'un régime alimentaire restrictif s'opposant à une croissance normale.

II. L'apparition de l'insuline si elle transforma le pronostic du diabète infantile, entraîna cependant des conceptions diamétralement opposées: restriction alimentaire afin de réduire au minimum les besoins d'insuline, ou, au contraire régime libre, couvert par l'insuline dont la posologie était fixée pratiquement à la demande.

III. Avec une meilleure expérience des résultats obtenus, des mécomptes aussi, on est arrivé à des conceptions beaucoup plus logiques, aboutissant à des résultats nettement meilleurs. Les examens biologiques, dosages, épreuves fonctionnelles, surveillance continue, permettent d'établir un bilan reflétant exactement et à tous moments les besoins insuliniques

en face d'une alimentation sinon absolument libre, du moins large et raisonnablement répartie.

IV. Mais bien des inconnues persistent sur la physiopathogénie du diabète infantile, sur le rôle des facteurs génétiques, sur les circonstances dans lesquelles les complications dégénératives risquent d'apparaître. Jusqu'à la notion de contrôle du diabète, tout doit être réévalué. Le parallélisme entre les troubles glycémiques et l'angiopathie diabétique est loin d'être constamment vérifié. Un enfant diabétique, correctement traité dès le début de sa maladie, n'échappera guère aux complications vasculaires après dix ou quinze ans d'évolution de son diabète, la survie depuis le diagnostic étant pour certains auteurs en moyenne de 25 ans.

V. Malgré ces éléments qui assombrissent considérablement le pronostic, tout doit être mis en oeuvre pour que le diabète soit saisi à ses tout premiers débuts, par un dépistage systématique chez les enfants menacés du risque diabétique; pour qu'il soit immédiatement rééquilibré généralement par une association d'insuline ordinaire et d'insuline retard; pour qu'une surveillance permette une adaptation de l'insuline aux besoins. Des statistiques actuelles, il ressort que le pronostic d'ensemble est meilleur lorsque le petit diabétique est traité précocement et correctement.

1



Bibliographie .

- BARJON P. Atrophie optique primitive et surdité neuro-
LESTRADET H. gène dans le diabète juvénile (A propos
LABAUGE R. de trois observations)
Presse Méd. 4 avril 1964 72 p.983-986
- BAUMGARTNER U. Spätkomplikationen und Todesursachen beim
Diabetes Mellitus mit Krankheitsbeginn im
Kinderalter
Inaug.Diss.Berne 1958
- CHAPTAL J. Bases physiopathologiques et technique de trai-
JEAN R. tement du diabète infantile et ses résultats
GUILLAUMOT R. Presse Méd. 15 fév 1964 72 p.459-463
MOREL G. Enregistrement semi-continu in vivo de la
glycémie nycthémerale chez l'enfant normal,
l'enfant et l'adolescents diabétiques
Presse Méd. 25 juill 1964 72 p.2047-2052
- CHOSSON J. La mère diabétique et son enfant
ROSSIER A. Table Ronde V^e Journées Diabétol.Hôtel Dieu
DEROT M. Paris 1965
AUBERTIN E.
- CHUTE A.L. Late complications of juvenile diabetes
Acta Paed.1948 36 p.411-420
- DAESCHNER W.C. Late status of juvenile diabetes
DEISHER R.W. Journ.of Ped.1951 38 p.8-20
HARTMANN R.F.
- DARNAUD CH. Fréquence des rétinopathies au cours du diabète
DENARD Y. infantile de longue évolution traité par
MOREAU G. régime équilibré et pesé
Assoc.Diabétol.Langue Fr.18 mai 1963

- DEBRY G.
MANCIAUX M.
MANCIAUX G.
LAURENT J.
CHERRIER P.
GRISARD D.
Etudes dynamiques de la glycémie, de l'insulinémie et des AGL chez des enfants génétiquement exposés au diabète sucré
Assoc.Diabétol.Langue Fr.4 mai 1968
- DEUIL R.
LAURENT C.
Hypoglycémie pré-diabétique chez trois enfants de mère diabétique
Assoc.Diabétol.Langue Fr.18 mai 1963
- DEUIL R.
LAURENT C1.
MAGDELAINE M.
Le risque diabétique. I. Essai d'évaluation et de terminologie. II. Défense et illustration. III. Place respective des épreuves de dépistage
Presse Méd. 29 sept 1962 70 p.1879-1882
14 déc 1963 71 p.2563-2566
29 mai 1965 73 p.1563-1566
14 fév 1970 78 p.369-372
- DOUSSET A.
KALLAL Z.
Le diagnostic biologique du prédiabète
Le Diabète 1962 10 p.237-244
- EISELE H.E.
The juvenile diabetic patients surviving twenty years
Journ.Am.Med.Assoc. 1942 120 p.188-191
- FRANCOIS R.
Les dix premiers jours du nouveau-né de mère diabétique
Lyon Méd.1967 218 p.805-820
- JACKSON R.L?
HARDIN R.C.
WALKER G.I.
HENDRICKS A.B.
KELLY H.G.
Degenerative changes in young diabetics in relationship to level of control
Pediatrics 1950 5 p.959-969
- KALLIO V.
Epreuve de charge lipidique et hérédité diabétique
Acta Med.Scand.1967 suppl.n° 467 p.1-67
- KAYE R.
DAVIDSON M.H.
Hypoglycemic oral drugs in juvenile diabetes
Journ.of Ped. mai 1965 66 p.844-856
- KERR R.B.
BROWN G.D.
KALANT N.
A follow-up study of juvenile diabetes
Canad.Med.Assoc.Journ.1952 66 p.97-107
- LABRAM C1.
GREGOIRE J.
LESTRADET H.
Les facteurs d'altération du champ vasculaire conjonctival dans le diabète sucré infantile
Ann.Péd.1967 43 p.431-440

- LARSSON Y. Degenerative vascular complications in juvenile
 LICHTENSTEIN diabetes mellitus treated with "Free Diet"
 PLOMAN K.G. Diabetes 1952 1 p.449-459
- LARSSON Y. Long term prognosis in juvenile diabetes melli-
 STERKY G. tus
 CHRISTIANSSON G. Acta Paed.1962 51 suppl.180
- LESTRADET H. Glandes endocrines et diabète infantile
 BILLAUD L. Presse Méd. 15 oct 1966 74 p.2201-2204
 DESCHAMPS J. Complications dégénératives après quinze ans
 de diabète infantile
 Presse Méd. 10 fév 1968 76 p.303-306
- LUBETZKI J. Le diabète juvénile bien traité échappe-t-il
 BOUR H. aux complications tardives ?
 FUNCK BRENTANO J.L. Presse Méd. 26 oct 1968 76 p.1957-1960
 ROYER P.
 PEQUIGNOT H.
- de LUCA G. Examen biomicroscopique des vaisseaux de la
 STRADOLINI conjonctive dans le diabète juvénile
 Minerva Pediatrica mars 1964 16 p.341-352
- MALLET R. L'avenir de l'enfant diabétique
 XV^e Congrès Péd.Langue Fr.Marseille 1955
 Traitement du diabète infantile
 Revue du Praticien 1968 18 p.151-157
- MATTERN H. Mellitus Diabetes während die zwei ersten Jahren
 SCHREIER K. Lebens
 Arch.Kinderheilk. juin 1964 170 p.243-256
- MIROUZE J. Etude comparative de la croissance chez les
 ORSETTI A. enfants diabétiques en traitement oral et
 CARTRY R. insuline
 Assoc.Diabétol.Langue Fr.Marseille 29 oct 1966
- ROSENKRANZ A. Diabetes Mellitus im Kindesalter
 Stuttgart 1967 191 pp 25 fig
- TATON J. Genetic diabetic predisposition and glucid tole
 POMETTA D. rance tests
 CAMERINI DAVALOS R. Lancet 26 déc 1964 2 p.1360-1362
 MARBLE A.
- THOYER ROZAT J. A propos de la conduite à tenir vis-à-vis des
 SENEZE J. nouveau-nés de mère diabétique
 BRIZARD J. Presse Méd. 17 oct 1964 72 p.2541-2542
- WHITE P. Childhood diabetes; its course and influence of
 the second and third generations
 Diabetes 1956 5 p.445-460
 1960 9 p.345-361

Table des Matières .

	page s
I. Introduction.....	1
II. Le nouveau-né de mère diabétique et le diabète familial.....	5
III. La notion de prédiabète.....	12
IV. Bases du traitement du diabète infantile...	20
V. Pronostic actuel.....	29
VI. Conclusions.....	40
Bibliographie.....	42

7.4.70

Alain BRUSTIER
Dossier 8723 K

Le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine

S. M.



1970
PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADÉMIE DE PARIS

Mallet.

Pronostic actuel du diabète infantile .

[Handwritten signature]

